

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-091512

(43)Date of publication of application : 06.04.2001

(51)Int.Cl.

G01N 33/49  
G01N 27/327  
G01N 33/48  
G01N 33/535

(21)Application number : 2000-216359

(71)Applicant : MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 17.07.2000

(72)Inventor : TANAKA HIROHASHI  
NADAOKA SEIGOU  
TAKAHASHI MITSUE

(30)Priority

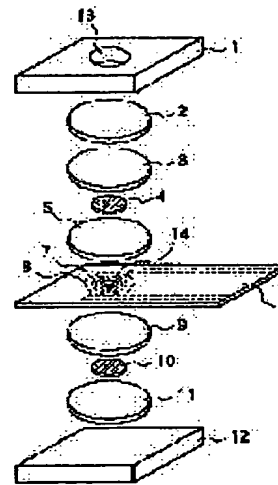
Priority number : 11203391 Priority date : 16.07.1999 Priority country : JP

## (54) BLOOD CONSTITUENT-ANALYZING DEVICE

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a blood constituent-analyzing device for rapidly measuring a hematocrit value and at the same time easily analyzing a blood constituent where the hematocrit value has been corrected.

**SOLUTION:** A channel consisting of glass fiber filter paper 2, 3, 5, and 11 and an antibody insoluble membrane 9 is formed, potential is applied to an operation electrode 7 and a counter electrode 8, at the same time blood is injected into a specimen introduction part 13, and time when the blood or plasma has reached the counter electrode 8 is measured based on the change in a response current, thus calculating the hematocrit value of blood. Further, a calibration curve or a hematocrit correction expression for each hematocrit value is prepared even in the analysis of a blood constituent and is used to correct influence due to the hematocrit value according to the amount of response current obtained from the operation electrode 7.



- |            |            |
|------------|------------|
| 1: 上ケース    | 8: 対電極     |
| 2: 血液吸引層   | 9: 抗体不透過性膜 |
| 3: ガラス層    | 10: 平面電極   |
| 4: 溶媒不透過性層 | 11: 濾紙層    |
| 5: 電極層     | 12: 下ケース   |
| 6: 電極基板    | 13: 検体導入部  |
| 7: 作電極     | 14: 通気口    |

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-91512

(P2001-91512A)

(43) 公開日 平成13年4月6日 (2001. 4. 6)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
G 0 1 N 33/49		G 0 1 N 33/49	B
27/327		33/48	H
33/48		33/535	
33/535		27/30	3 5 3 B
			3 5 3 R
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-216359 (P2000-216359)  
(22) 出願日 平成12年7月17日 (2000. 7. 17)  
(31) 優先権主張番号 特願平11-203391  
(32) 優先日 平成11年7月16日 (1999. 7. 16)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

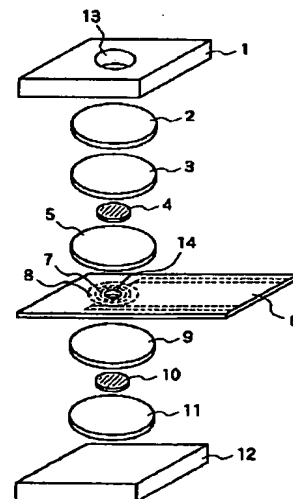
(71) 出願人 000005821  
松下電器産業株式会社  
大阪府門真市大字門真1006番地  
(72) 発明者 田中 宏樹  
香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
子工業株式会社内  
(72) 発明者 瀬岡 正剛  
香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
子工業株式会社内  
(72) 発明者 高橋 三枝  
香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
子工業株式会社内  
(74) 代理人 100081813  
弁理士 早瀬 憲一

(54) 【発明の名称】 血液成分分析装置

(57) 【要約】

【課題】 迅速にヘマトクリット値を測定できるとともに、ヘマトクリット値を補正した血液成分の分析を簡便に行うことができる血液成分分析装置を提供することを課題とする。

【解決手段】 ガラス繊維濾紙2、3、5、11と抗体不溶化メンブレン9からなる流路を形成し、作用電極7と対電極8に電位を印加すると同時に、血液を検体導入部13に注入し、血液あるいは血漿が対電極8に到達した時間を応答電流の変化に基づいて測定することにより、血液のヘマトクリット値を算出する。さらに、血液成分の分析においても、予めヘマトクリット値毎の検量線又はヘマトクリット補正式を準備しておき、これを用いて作用電極7から得られる応答電流量からヘマトクリット値による影響を補正する。



- |              |               |
|--------------|---------------|
| 1: 上部ケース     | 8: 対電極        |
| 2: 血液層       | 9: 抗体不溶化メンブレン |
| 3: 濾紙層       | 10: 半透過性シール   |
| 4: 溶液不透過性シール | 11: 基質層       |
| 5: 反応層       | 12: 下部ケース     |
| 6: 電極基板      | 13: 検体導入部     |
| 7: 作用電極      | 14: 通過口       |

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 血液検体が注入される検体導入部と、該血液検体中の血球成分を捕捉する多孔性フィルターからなる流路と、該血液検体が到達したことを検出する検出部位とを備え、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定出力する血液成分分析装置であって、血液検体が上記検体導入部に注入されてから上記検出部位に到達するまでの到達時間を測定した結果から、該血液検体中のヘマトクリット値が求められる、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の血液成分分析装置において、該血液検体が通過したことを検出する検体感知部を備える、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 3】 請求項 2 に記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部を、上記検体導入部と上記検出部位の間に設置してなる、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 4】 請求項 2 に記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部を、上記検体導入部に備えてなる、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 5】 請求項 2 ないし請求項 4 のいずれかに記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部及び上記検出部位は、その少なくともいずれか一方が、電極により検出するものである、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 6】 請求項 2 ないし請求項 5 のいずれかに記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部及び上記検出部位は、その少なくともいずれか一方が、あらかじめ上記検体感知部もしくはその上流に担持しておいた酸化還元物質もしくは電解質成分と、上記血液検体との接触によって生じる電気化学的な信号を検出するものである、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 7】 請求項 1 に記載の血液成分分析装置において、該測定手段は、各ヘマトクリット値に対応した検量線またはヘマトクリット補正式を有し、上記到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値に応じて、上記検量線の選択または上記補正式の利用をすることにより、ヘマトクリット値の影響を補正した被検物質濃度の測定結果を出力する、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 8】 請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の血液成分分析装置において、上記検出部位で上記被検物質濃度を測定する、ことを特徴とする血液成分分析装置。

【請求項 9】 請求項 8 に記載の血液成分分析装置において、

該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する手段として、抗原抗体反応を利用し、抗原抗体反応量を検出する手段として、抗原もしくは抗体を酵素で標識し、酵素反応量を酸化還元物質を介して電気化学的に検出する、ことを特徴とする血液成分分析装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血液成分分析装置に関し、特に、ヘマトクリット値測定ができるとともに、所定の血液成分の測定においてヘマトクリット値による影響を補正できる血液成分分析装置に関するものである。

## 【0002】

【従来技術】近年の医療技術の進歩に伴い、臨床検査の現場ではより迅速かつ簡便な測定が要望されている。一般に血液検査は、血液を遠心分離し、得られた血漿あるいは血清を分析することが多いが、検査をより迅速・簡便にするために、手間のかかる遠心分離等の操作が不要な分析装置の検討が行なわれている。

【0003】しかし、正確な分析を実施するためには血液から血漿あるいは血清を分離することは非常に重要であるため、分析装置内にガラス繊維濾紙を組込むことによって血液を濾過し血球成分を排除する手段がよく用いられている。この方法については、例えば特開平 5-264539 号公報や特開平 8-54387 号公報ですでに報告されている。

【0004】また、特開平 10-177026 号公報に開示されているように、本発明者らもすでに血液検体の迅速、簡便な測定が可能な分析装置を提案している。この従来の分析装置には、血液を添加したときには濾過により血球成分を排除し、血漿成分中にある目的とする測定対象物質の濃度を抗原抗体反応を利用し、電気化学的に検出することができる構造が含まれている。

【0005】ここで、ガラス繊維濾紙を用いて血漿あるいは血清を分離する際は、血液のヘマトクリット値に注意する必要がある。これは、ガラス繊維濾紙内で血漿あるいは血清の分離中に血球が目詰まりするからである。この目詰まりは当然、ヘマトクリット値が高い血液ほど発生しやすい。ヒトのヘマトクリット値は年齢、性別等により、およそ 35～55% 程度の範囲に分布しており、その測定方法としては、毛細管と遠心分離機を利用して、血液中の血球成分と液体成分の体積比から求める方法、血液の電気抵抗から求める方法、単位体積中の血球数と平均血球体積から求める方法等が知られている。

【0006】また、血液検体の展開方法としては、フロースルー方式とラテラルフロー方式が一般的であるが、ここでは、2 つ以上の多孔性フィルターを積み重ねて流

路を形成し、多孔性フィルターに対して血液検体を垂直に展開する方法をフロースルー方式、1つもしくは2つ以上の多孔性フィルターを並べて流路を形成し、多孔性フィルターに対して血液検体を平行に展開する方法をラテラルフロー方式とする。さらに、フロースルー方式とラテラルフロー方式を合わせた方式として、2つ以上の多孔性フィルターを合わせて流路を形成し、多孔性フィルターに対して血液検体を垂直及び平行に展開する方法が開示される。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記従来の血液成分分析装置において、正確な測定を実施する為には血液検体を添加してから一定時間後に、測定を行うための所定の操作をする必要があり、一般ユーザーにとっては時間的な制約を受けるため、操作性の悪いものであった。

【0008】さらに、従来の血液成分分析装置においては、ヘマトクリット値によって血液の浸透速度が変化し、これによって抗原抗体反応量が変化して応答電流値が変化し、その結果、検量線も変動するという問題があった。この問題を解消する為には、まずヘマトクリット値毎の検量線を作成するか、ヘマトクリット値に対応した補正式を準備し、次に測定の際にはあらかじめ血液検体のヘマトクリット値を測定し、得られた電流値をそのヘマトクリット値に応じた検量線に導入するか、補正式に入力して測定値を補正するという作業が必要であった。しかしながら、上述したような既存のヘマトクリット値測定方法においては、迅速なヘマトクリット値の測定ができないという問題があった。

【0009】また、既存のヘマトクリット値測定方法はいずれも、血漿成分中にある所定の測定対象物質の濃度を測定するための測定装置とは別の、専用の測定装置を必要とするものであり、測定毎にこれらの測定装置でヘマトクリット値の測定を行なう必要があるため、分析装置のメリットである簡便性が失われてしまうという問題点があった。

【0010】本発明はかかる問題を解消するためになされたものであり、時間的な制約を受けることなく、血液検体を添加してから一定時間後の操作を必要としない、いわゆるオートスタートの血液成分分析装置を提供すること、迅速にヘマトクリット値を測定できる血液成分分析装置を提供すること、及びヘマトクリット値を補正した血液成分の分析を簡便に行うことができる血液成分分析装置を提供することを目的とする。

#### 【0011】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、本発明の請求項1に記載の血液成分分析装置は、血液検体が注入される検体導入部と、該血液検体中の血球成分を捕捉する多孔性フィルターからなる流路と、該血液検体が到達したことを検出する検出部位とを備え、該

血液検体中の所定の被検物質濃度を測定出力する血液成分分析装置であって、血液検体が上記検体導入部に注入されてから上記検出部位に到達するまでの到達時間を測定した結果から、該血液検体中のヘマトクリット値が求められることを特徴とする。これにより、血液検体を検体導入部に添加してから検出部位に到達するまでの時間を測定した到達時間の結果から、該血液検体中のヘマトクリット値を求め、得られたヘマトクリット値を用いて被検物質濃度を算出できる。

10 【0012】本発明の請求項2に記載の血液成分分析装置は、請求項1に記載の血液成分分析装置において、該血液検体が通過したことを検出する検体感知部を備えることを特徴とする。これにより、該血液検体が検体感知部から検出部位に達するまでの時間を測定し、その測定結果から該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出し、その到達時間から該血液検体中のヘマトクリット値を求め、得られたヘマトクリット値を用いて被検物質濃度を算出できる。

20 【0013】本発明の請求項3に記載の血液成分分析装置は、請求項2に記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部を、上記検体導入部と上記検出部位の間に設置してなることを特徴とする。これにより、血液検体が検体感知部から検出部位に達するまでの時間を測定し、その測定結果から該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出できる。

30 【0014】本発明の請求項4に記載の血液成分分析装置は、請求項2に記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部を、上記検体導入部に備えてなることを特徴とする。これにより、血液検体が検体導入部に添加した時を感知して、該血液検体が検体導入部から検出部位に達するまでの到達時間を測定できる。

40 【0015】本発明の請求項5に記載の血液成分分析装置は、請求項2ないし請求項4のいずれかに記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部及び上記検出部位は、その少なくともいずれか一方が、電極により検出するものであることを特徴とする。これにより、血液検体が通過或いは到達したことを電極により検出でき、該血液検体が検体感知部から検出部位に達するまでの時間を測定し、該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出できる。

50 【0016】本発明の請求項6に記載の血液成分分析装置は、請求項2ないし請求項5のいずれかに記載の血液成分分析装置において、上記検体感知部及び上記検出部位は、その少なくともいずれか一方が、あらかじめ上記検体感知部もしくはその上流に担持しておいた酸化還元物質もしくは電解質成分と、上記血液検体との接触によって生じる電気化学的な信号を検出するものであることを特徴とする。これにより、酸化還元物質もしくは電解質成分と、血液検体との接触によって生じる電気化学的な信号を検出することで、該血液検体が検体感知部から

検出部位に達するまでの時間を測定し、該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出できる。

【0017】本発明の請求項7に記載の血液成分分析装置は、請求項1に記載の血液成分分析装置において、該測定手段は、各ヘマトクリット値に対応した検量線またはヘマトクリット補正式を有し、上記到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値に応じて、上記検量線の選択または上記補正式の利用をすることにより、ヘマトクリット値の影響を補正した被検物質濃度の測定結果を出力することを特徴とする。これにより、到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値の影響を補正し、被検物質濃度を算出できる。

【0018】本発明の請求項8に記載の血液成分分析装置は、請求項1ないし請求項7のいずれかに記載の血液成分分析装置において、上記検出部位で上記被検物質濃度を測定することを特徴とする。これにより、検出部位で血液検体中の被検物質濃度を測定することができる。

【0019】本発明の請求項9に記載の血液成分分析装置は、請求項8に記載の血液成分分析装置において、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する手段として、抗原抗体反応を利用し、抗原抗体反応量を検出する手段として、抗原もしくは抗体を酵素で標識し、酵素反応量を酸化還元物質を介して電気化学的に検出することを特徴とする。これにより、酵素で標識された抗原抗体複合体の酵素と基質との酸化還元反応が起こり、その時生じる電流を検出して電流量を求め、その電流量から酵素反応量を算出することができる。

#### 【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について図面を参照しながら説明する。なお、ここで示す実施の形態は、あくまでも一例であって、必ずしもこの実施の形態に限定されるものではない。

【0021】（実施の形態1）以下に、本発明の実施の形態1に係る血液成分分析装置について図面を参照しながら説明する。本発明の実施の形態1に係る血液成分分析装置は、血液検体が注入される検体導入部と、該血液検体中の血球成分を捕捉する多孔性フィルターからなる流路と、該血液検体が到達したことを検出する検出部位とを備え、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定出力する血液成分分析装置であって、血液検体が上記検体導入部に注入されてから上記検出部位に到達するまでの到達時間を測定した結果から、該血液検体中のヘマトクリット値が求められるようにしたものである。

【0022】この流路を構成する材質は、孔径 $10\mu\text{m}$ 以下の多孔性部材、もしくは赤血球を捕捉できるフィルターが含まれていることが好ましく、例えばガラス繊維濾紙、ニトロセルロースメンブレン、セルロース濾紙、不織布、合成繊維等が多孔性フィルターとして挙げられる。

【0023】また、検体感知部及び検出部位は、その少

なくともいずれか一方が、電極により検出するものであり、その検出手段としては、電気化学的に検出する方法が例示される。

【0024】また、上記血液成分分析装置において、上記検体導入部から注入された血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する測定手段を備えており、該測定手段は、各ヘマトクリット値に対応した検量線またはヘマトクリット補正式を有し、上記到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値に応じて、上記検量線の選択または上記補正式を利用することにより、ヘマトクリット値の影響を補正した被検物質濃度の測定結果を出力するようにしたものである。この被検物質濃度の測定手段としては、抗原抗体反応等の特異結合反応あるいは酵素反応を、電気化学的に検出することにより濃度を検出する手段が例示される。

【0025】以下に、本実施の形態1に係る血液成分分析装置の構成について説明する。図1は本発明における血液成分分析装置を示す分解斜視図であり、図1において、上部ケース1の上面には、血液検体を注入するための検体導入部13が設けられている。2は血液展開層であり、孔径が $10\mu\text{m}$ 以上か、血球を捕獲しない程度の孔径を有するガラス繊維濾紙等の多孔性部材が例示される。3は被検液中の目的とする物質、例えば抗原に特異的に結合する抗体を酵素で標識した酵素標識抗体と緩衝液成分と電子メディエータをガラス繊維濾紙に含浸させた後、乾燥させた試薬層である。5は緩衝液成分等を含んだガラス繊維濾紙からなる反応層である。3と5は材質としては、ガラス繊維濾紙以外に、孔径が $10\mu\text{m}$ 以下か、赤血球を捕獲できる多孔性部材が例示される。4は試薬層3と反応層5との間に設けた溶液不透過性シールである。6はその中央部に被検液の通過口14を形成し、下面には導電性物質であるカーボンあるいは銀を材料としたスクリーン印刷により作用電極7と対電極8のパターンを作製したPET製の電極基板である。この電極基板の一端は上部ケース1の側面から突出しており、作用電極7と対電極8間との電流量を測定する為に外部の測定装置に接続可能になっている。この作用電極7と対電極8を合わせて検出部位とし、検体導入部から注入された血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する測定手段を備えており、この作用電極7と対電極8との間に電位を与えることで、酵素反応量に比例した電流が流れ、この電流値により被検液中の抗原量を測定することができる。9は例えばニトロセルロース等の材質からなる多孔性メンブレンであり、その表面に前記酵素標識抗体に対する抗体を固定化することにより抗体不溶化メンブレンとした。この抗体は血清、血漿等の被検液に浸潤されても溶け出さないように固定されている。11は酵素の基質を含浸後、乾燥させた濾紙からなる基質層であり、吸水性の高いガラス繊維濾紙等が例示される。10は抗体不溶化メンブレン9と基質層11の間に接着した

透析膜等の半透過性シールであり、酵素基質は通過させるが、酵素標識抗体で標識された抗原は通過させない。

【0026】また、図2は本発明の実施の形態1に係る血液成分分析装置の構造を示す横断面図であり、図において、図1と同一符号は同一または相当する部分を示している。上記構成部材を樹脂製の上部ケース1及び下部ケース12を接着することにより、一定の圧力が加わるので、位置ずれすることなく設置することができる。

【0027】次に測定方法について説明する。まず、上部ケース1の検体導入部13から被検液となる血液検体を注入すると、検体は血液展開層2を経て試薬層3に入り、試薬層3の成分を溶解しながら反応層5へ流れ込む。反応層5では試薬組成である酵素標識抗体と被検液中の抗原が特異結合を起こす。この時、溶液不透過性シール4を迂回して反応層5へ被検液が流れるようにしているので、定量すべき被検液中のすべての抗原を、酵素標識抗体に反応させることができる。

【0028】通過口14から被検液が抗体不溶化メンブレン9を流れる時、抗原と特異的に結合した酵素標識抗体は、抗体不溶化メンブレン9の表面上に固定化された抗体と結合する。被検液は半透過性シール10を迂回して抗体不溶化メンブレン9の全面に広がって結合が進み、そして基質層11を十分に湿潤する。

【0029】被検液は基質層11中の酵素基質を溶解し、酵素基質は半透過性シール10を迂回することなく通過して、再び電極基板6に達する。そして、不溶化抗体に特異的に結合した酵素標識抗体の酵素と溶解した基質とが酵素反応を開始することにより、電子伝達物質の酸化還元反応が生じるので、このとき作用電極7と対電極8に電位を与えると、酵素反応量に比例した電流が流れる。この電流値により被検液中の抗原量を測定することができる。

【0030】また、この血液成分分析装置においては、試薬層3、反応層5としてガラス繊維濾紙を用いているため、この部分において血液中の血球が目詰まりして、浸透速度が遅くなる。この浸透速度はさらに血液中のヘマトクリット量の増加にしたがって遅くなる。つまり、血液中のヘマトクリット量が増加すると、血液注入開始から、最初の作用電極7と対電極8における応答電流の発生するまでの時間も遅くなることから、予め、ヘマトクリット量が既知の複数の血液サンプルについて、血液注入開始から最初の応答電流の発生するまでの時間を測定しておき、これを元に、血液注入開始から最初の応答電流の発生するまでの時間と血液中のヘマトクリット値との比例関係を求めておく。そして、実際の測定対象となる血液検体の注入開始から最初の応答電流の発生するまでの時間を測定し、この測定結果を上記比例関係にあてはめることで、血液検体中のヘマトクリット量を求めることができる。

【0031】ここで、上記作用電極7と対電極8とに流

れる応答電流量から測定した被検液中の抗原量は、ヘマトクリット量により検体の浸透速度が変化するため、ヘマトクリット量の影響を受けた分だけ、測定値を補正する必要がある。そこで、本実施の形態1においては、予め各ヘマトクリット値に合わせて、応答電流の電流値から被検物質濃度、例えば抗原量を求めるための検量線を複数用意しておき、上記検体の注入開始から最初の応答電流の発生するまでの時間から求めたヘマトクリット量に対応して上記複数の検量線の1つを選択し、この検量線により応答電流の電流値から被検物質濃度をもとめることで、ヘマトクリット量の影響を補正した被検物質濃度を得る。

【0032】なお、ここでは各ヘマトクリット量に合わせた複数の検量線を用意するようにしたが、ヘマトクリット量に応じて、作用電極7と対電極8とに流れる応答電流の電流量の測定結果を補正する補正式を用意し、この補正式を用いて、応答電流の電流量の測定結果をヘマトクリット量の測定結果に基づいて補正するようにしても良い。

【0033】以上のように、本実施の形態1に係る血液分析装置によれば、血液検体が注入される検体導入部と、該血液検体中の血球成分を捕捉する多孔性フィルターからなる流路と、該血液検体が到達したことを検出する検出部位とを備え、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定出力する血液成分分析装置であって、血液検体が上記検体導入部に注入されてから上記検出部位に到達するまでの到達時間を測定した結果から、該血液検体中のヘマトクリット値が求められるようにしたので、血液検体を検体導入部に添加して検出部位に到達するまでの時間を測定した到達時間の結果から、ヘマトクリット値を求めることができ、得られたヘマトクリット値を用いて被検物質濃度を算出できる。

【0034】また、上記検体導入部から注入された該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する測定手段を備えており、該測定手段は、各ヘマトクリット値に対応した検量線またはヘマトクリット補正式を有し、上記到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値に応じて、上記検量線を選択または上記補正式の利用をすることにより、ヘマトクリット値の影響を補正した被検物質濃度の測定結果を出力するようにしたので、目的とする被検物質濃度を正確に測定することができ、従来のように、別々の装置でヘマトクリット値と所定の被検物質濃度とを測定する必要がなく、簡便性に優れた血液成分分析装置を提供することができる。

【0035】また、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する手段として、抗原抗体反応を利用し、抗原抗体反応量を検出する手段として、抗原もしくは抗体を酵素で標識し、酵素反応量を酸化還元物質を介して電気化学的に検出するようにしたので、酵素で標識された抗原抗体複合体の酵素と基質との酸化還元反応が起こり、そ

の時生じる電流を検出して電流量を求め、その電流量から酵素反応量を算出することができる。

【0036】（実施の形態2）以下に、実施の形態2に係る血液成分分析装置について図面を用いて説明する。本発明の実施の形態2に係る血液分析装置は、実施の形態1で説明した血液成分分析装置において、上部ケースに検体感知部を設けることによって、血液検体を添加したことを自動的に感知できるようにしたものである。なお、実施の形態2は、実施の形態1に付加する形態で実施されるので、実施の形態1と共通する部分についての説明は省略する。

【0037】図5は、実施の形態1に示した血液成分分析装置の上部ケース1の下面図である。図5において、15は検体感知電極であり、16は検体感知対電極であり、検体感知電極15と検体感知対電極16を合わせて、検体感知部とする。なお、図5において、図1と同一または相当する構成要素については同じ符号を用い、その説明を省略する。

【0038】上部ケース1の下面に検体導入部13の周縁部に沿って、検体感知電極15と、検体感知対電極16を設置してある。検体感知電極15及び検体感知対電極16とも、上部ケース1の側面までリード部分を伸ばすことによって、外部装置に接続可能にしてある。血液展開層2に酸化還元物質もしくは電解質を担持し、検体感知電極15と検体感知対電極16との間に電位を与えておくことにより、検体を添加した時に電気信号を感知することが可能になる。また、血液検体が検出部位に到達した時も同様に電気信号が得られるので、自動的に血液が検体感知部から検出部位に到達するまでの時間を検出することが可能になる。なお、本実施の形態2では、検体感知部を検体導入部に備えたが、検体導入部と検出部位との間に設置してもよい。

【0039】以上のように、実施の形態2に係る血液成分分析装置によれば、血液検体が通過したことを検出する検体感知部を検体導入部に備えることにより、血液検体を添加した時に自動的に感知するので、該血液検体が検体導入部から検出部位に到達するまでの到達時間を測定でき、その測定結果から該血液検体中のヘマトクリット値を求めて、得られたヘマトクリット値を用いて被検物質濃度を算出できる。

【0040】また、検体感知部と検出部位が、あらかじめ上記検体感知部もしくはその上流に担持しておいた酸化還元物質もしくは電解質成分との接触によって生じる電気化学的な信号を検出することにより、検体感知部から検出部位に到達するまでの時間を測定し、その測定結果から検体導入部から検出部位までの到達時間を算出できる。

【0041】

【実施例】次に本発明の実施例を実施の形態1に基づいて説明する。

(a)部材の作製方法

上部ケース1、下部ケース12

ABS樹脂からなる金型成型品。

【0042】血液展開層2

ガラス繊維濾紙を11mmφにカットングした。

【0043】試薬層3

8mMN, N, N', N'-テトラキス-(2-ヒドロキシエチル)-p-フェニレンジアミン(略称:THEPD)/2.5%正常家兔血清(略称:NRS)/5%

10 ラクトース/50mMNaCl/25mMPIPES

(pH7.4)/80U/mlヘパリンを用いて、HRPO標識CRPの希釈溶液を作製した。この希釈液を11mmφにカットングした界面活性剤処理したガラス繊維濾紙に120μl点着し、液体窒素で凍結後、凍結乾燥を行なった。

【0044】溶液不透過性シール4

厚さ40μmのポリエチレンテレフタレート(略称PET)製シールを7mmφにカットングした。

【0045】反応層5

20 30mMNa<sub>3</sub>N<sub>3</sub>/10mMPIPES(pH7.4)/160U/mlヘパリン溶液を11mmφにカットングした界面活性剤処理をしたガラス繊維濾紙に120μl点着し、液体窒素で凍結後、凍結乾燥を行なった。

【0046】電極6

厚さ250μmのPETに内径4mmφ、外径6mmφのリング状にカーボンをスクリーン印刷し、作用極とした。さらに、内径8.5mmφ、外径9.5mmφのリング状に銀をスクリーン印刷し、対極とした。さらに作用極の内側を3.8mmφの円形状にカットングし、電極とした。

30 【0047】抗体不溶化メンブレン9

リン酸緩衝生理食塩水(略称:PBS)を用いて、0.15mg/ml抗CRPモノクローナル抗体/1.85mg/mLウシγグロブリン/1%エタノール溶液を、10mmφにカットングした混合セルロースメンブレンに、5mmφのリング状に20μl点着した。これを、1時間乾燥後、1%カゼイン・PBS溶液に30分間浸漬振とうし、PBSにて3回洗浄した後、乾燥させて抗体不溶化メンブレンとした。

40 【0048】半透過性シール10

α-セルロース製の透析膜を8mmφにカットングした。

【0049】基質層11

50mM過酸化水素/100mMヒダントイン酸(pH6.0)/20mMグアイアコールスルホン酸カリウム塩/2mg/160U/mlヘパリン溶液を、10mmφにカットングしたガラス繊維濾紙に75μl点着し、液体窒素で凍結後、凍結乾燥を行なった。

【0050】(b)部材の組立

50 下部ケースに10mmφにカットングした両面テープ

を貼付し、基質層を上に乗せた。更に順番に半透過性シール、抗体不溶化メンブレン、電極、反応層、溶液不透過性シール、試薬層、血液展開層を図1に示したように積層し、上部ケースをかぶせて分析装置とした。

#### 【0051】(c)ヘマトクリット値の測定

毛細管と遠心分離機を用いて、血球成分と血漿成分の体積比を求める方法で新鮮血液のヘマトクリット値を測定した。さらに血漿成分の添加・抽出により、ヘマトクリット値を35%、40%、45%、50%、55%に調整した検体を準備した。

#### 【0052】(d)測定

上記のように組立てた分析装置を電流測定装置に接続し、CRPを添加した血液220 $\mu$ lを注入すると同時に作用極に-150mVの電位を印加した。血液注入後、最初に電流応答が発生した時間を測定し、血液が検出部位に到達した時間とした。さらに血液注入から420~480秒後の平均電流値を測定し、応答電流値とした。

#### 【0053】(e)結果

図3に各ヘマトクリット値における応答電流値を示した。ヘマトクリット値により応答電流値が変動した。図4には、血液を検体導入部に注入してから、検出部位に到達するまでの時間を示した。ヘマトクリット値が高いほど血液が検出部位に到達するまでの時間は遅延した。

#### 【0054】

【発明の効果】以上のように、本発明の請求項1に記載の血液成分分析装置によれば、血液検体が注入される検体導入部と、該血液検体中の血球成分を捕捉する多孔性フィルターからなる流路と、該血液検体が到達したことを検出する検出部位とを備え、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定出力する血液成分分析装置であって、血液検体が上記検体導入部に注入されてから上記検出部位に到達するまでの到達時間を測定した結果から、該血液検体中のヘマトクリット値が求められるようにしたので、血液検体を検体導入部に添加してから検出部位に到達するまでの時間を測定した到達時間の結果から、該血液検体中のヘマトクリット値を求め、得られたヘマトクリット値を用いて被検物質濃度を算出できる。

【0055】本発明の請求項2から請求項4に記載の血液成分分析装置によれば、該血液検体が通過したことを検出する検体感知部を備えたので、該血液検体が検体感知部から検出部位に達するまでの時間を測定し、その測定結果から該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出し、その到達時間から該血液検体中のヘマトクリット値を求め、得られたヘマトクリット値を用いて被検物質濃度を算出できる。

【0056】本発明の請求項5に記載の血液成分分析装置によれば、検体感知部及び検出部位は、その少なくともいずれか一方が、電極により検出するようにしたので、血液検体が通過或いは到達したことを電極により検

出でき、該血液検体が検体感知部から検出部位に達するまでの時間を測定し、該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出できる。

【0057】本発明の請求項6に記載の血液成分分析装置によれば、検体感知部及び検出部位は、その少なくともいずれか一方が、あらかじめ上記検体感知部もしくはその上流に担持しておいた酸化還元物質もしくは電解質成分と、上記血液検体との接触によって生じる電気化学的な信号を検出するようにしたので、酸化還元物質もしくは電解質成分と、血液検体との接触によって生じる電気化学的な信号を検出することで、該血液検体が検体感知部から検出部位に達するまでの時間を測定し、該血液検体の検体導入部から検出部位までの到達時間を算出できる。

【0058】本発明の請求項7に記載の血液成分分析装置によれば、該測定手段は、各ヘマトクリット値に対応した検量線またはヘマトクリット補正式を有し、到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値に応じて、上記検量線の選択または上記補正式の利用をすることにより、ヘマトクリット値の影響を補正した被検物質濃度の測定結果を出力するようにしたので、到達時間から求めた検体中のヘマトクリット値の影響を補正し、被検物質濃度を算出できる。

【0059】本発明の請求項8に記載の血液成分分析装置によれば、検出部位で被検物質濃度を測定するようにしたので、検出部位で血液検体中の被検物質濃度を測定できる。

【0060】本発明の請求項9に記載の血液成分分析装置によれば、該血液検体中の所定の被検物質濃度を測定する手段として、抗原抗体反応を利用し、抗原抗体反応量を検出する手段として、抗原もしくは抗体を酵素で標識し、酵素反応量を酸化還元物質を介して電気化学的に検出するようにしたので、酵素で標識された抗原抗体複合体の酵素と基質との酸化還元反応が起こり、その時生じる電流を検出して電流量を求め、その電流量から酵素反応量を算出することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態1に係る血液成分分析装置の構成を示す分解斜視図である。

【図2】本発明の実施の形態1に係る血液成分分析装置の構成を示す横断面図である。

【図3】本発明の実施の形態に係る血液成分分析装置を用いた測定におけるヘマトクリット値による影響を説明するための図である。

【図4】本発明の実施の形態に係る血液成分分析装置における、血液が検出部位に到達する時間と血液のヘマトクリット値との相関を示す図である。

【図5】本発明の実施の形態2に係る血液成分分析装置の上部ケースの下面図である。

#### 【符号の説明】



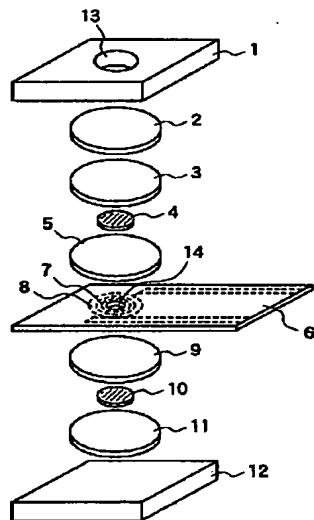
13

14

- 1 上部ケース
- 2 血液展開層
- 3 試薬層
- 4 溶液不透過性シール
- 5 反応層
- 6 電極基板
- 7 作用電極
- 8 対電極

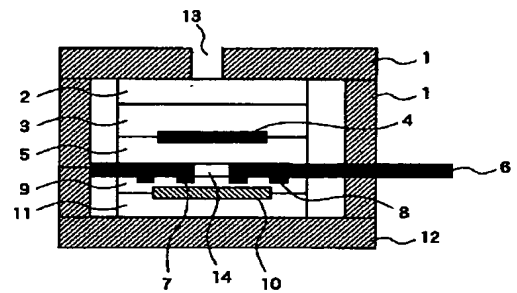
- 9 抗体不溶化メンブレン
- 10 半透過性シール
- 11 基質層
- 12 下部ケース
- 13 検体導入部
- 14 通過口
- 15 検体感知電極
- 16 検体感知対電極

【図1】

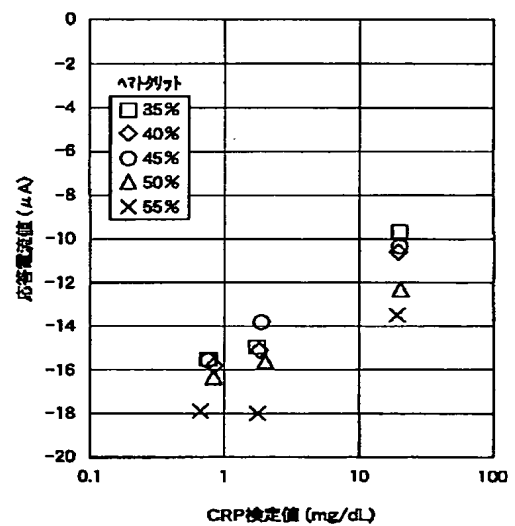


- 1: 上部ケース
- 2: 血液展開層
- 3: 試薬層
- 4: 溶液不透過性シール
- 5: 反応層
- 6: 電極基板
- 7: 作用電極
- 8: 対電極
- 9: 抗体不溶化メンブレン
- 10: 半透過性シール
- 11: 基質層
- 12: 下部ケース
- 13: 検体導入部
- 14: 通過口

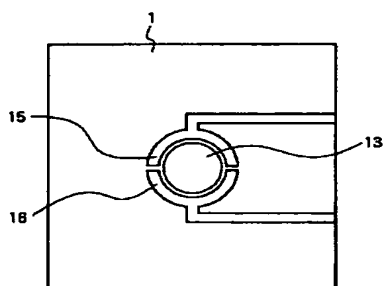
【図2】



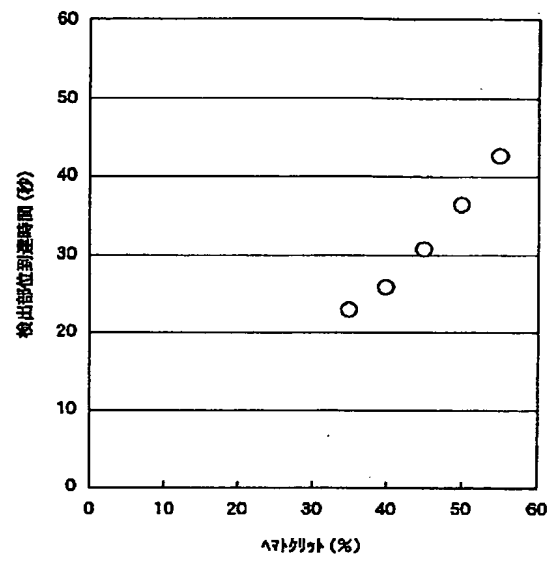
【図3】



【図5】



【図 4】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I  
G O I N 27/30

テ-マ-コ-ト\* (参考)

3 5 3 J